

ACCESSION NUMBER: 1992:262315 HCAPLUS Full-text  
 DOCUMENT NUMBER: 116:262315  
 TITLE: Dentifrices containing chlorhexidine salts  
 and basic acylamino acid alkyl esters  
 INVENTOR(S): Otsuki, Hidehiko; Fujita, Tomomi  
 PATENT ASSIGNEE(S): Sunstar, Inc., Japan  
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: Japanese  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

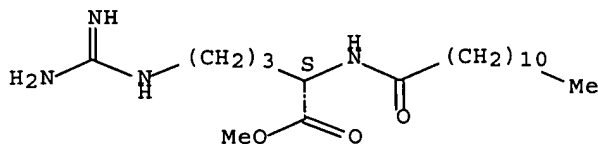
| PATENT NO.  | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|-------------|------|----------|-----------------|----------|
| JP 04036230 | A2   | 19920206 | JP 1990-139124  | 19900529 |
| JP 06084293 | B4   | 19941026 |                 |          |

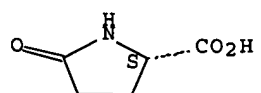
PRIORITY APPLN. INFO.: JP 1990-139124 19900529  
 AB Oral compns. (e.g. dentifrices) contain chlorhexidine (I) salts  
 and basic N $\alpha$ -(long-chain acyl)amino acid lower alkyl esters or  
 their salts. Hydroxyapatite disk was soaked into a solution  
 containing 0.05% I gluconate and 0.1% N $\alpha$ -cocoyl-L-arginine Me  
 ester HCl salt to show 211  $\mu$ g I adsorption on the disk, vs. 72  $\mu$ g,  
 without the amino acid derivative  
 IT 61167-62-2  
 RL: BIOL (Biological study)  
 (dentifrices containing chlorhexidine salts and)  
 RN 61167-62-2 HCAPLUS  
 CN L-Proline, 5-oxo-, compd. with N-(1-oxododecyl)-L-arginine methyl  
 ester  
 (1:1) (9CI) (CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 45292-97-5  
 CMF C19 H38 N4 O3

Absolute stereochemistry.







## 特開平4-36230 (2)

例えば、塩酸塩やグルコン酸塩等の水溶性の塩類として使用されるのが一般的である。かかるクロルヘキシジン塩は殺菌作用を有し、口腔粘膜や歯牙表面に比較的吸着し易く、長時間にわたって口腔内に滞留されることが知られており、これにより、歯牙表面への口腔内細菌の吸着を防止し、ひいては、歯垢の形成を防止すると考えられている。このクロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着促進に関する研究は特開昭61-200905号に開示されているが、その滞留性の程度、抗菌活性などの点から、さらに改善の余地がある。

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らはクロルヘキシジン塩の口腔内滞留、特に歯牙表面への吸着を促進し、歯垢の形成を防止する効果をさらに高めることを目的として鋭意研究を行った結果、クロルヘキシジン塩にN<sup>+</sup>-長鎖アシル塩基性アミノ酸の低級アルキルエステルまたはその塩を組合せるとクロルヘキシジン塩の歯牙への吸着が著しく促進されることを見出し、本発明を完成するに至った。

例えば、ラウロイル基、ミリスチル基、パルミトイル基、ステアロイル基などの単一脂肪酸残基の他、ヤシ油脂肪酸残基、牛油脂肪酸残基などの天然系の混合脂肪酸残基であってもよい。低級アルキルエステルでもよく、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルが適当である。

これらN<sup>+</sup>-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルの塩としては、無機酸塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩または有機酸塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、P-トルエンスルホン酸塩、脂肪酸塩、酸性アミノ酸塩などが挙げられ、特に、グルタミン酸塩、ピログルタミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩が好適である。

本発明においては、N<sup>+</sup>-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩はクロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着を促進させるもので、その配合量は、少なくともクロルヘキシジン塩の重量に対し、1/10倍以上、通常、1/5〜20倍が好ましい。少なすぎるとクロルヘキシジン塩の歯牙への吸着促進効果が不充分と

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、クロルヘキシジン塩およびN<sup>+</sup>-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とする口腔用組成物を提供するものである。

用いるクロルヘキシジン塩は、塩酸塩やグルコン酸塩等の水溶性塩でよく、一般に、殺菌効果の観点から組成物中に0.0002重量%以上、好ましくは、0.01重量%以上配合される。殺菌効果の面からはクロルヘキシジン塩の配合量の上限は特に限定されないが、クロルヘキシジン塩が苦味を持つことや、多量になると歯が着色する恐れがあること、あるいは、口腔粘膜への影響等を考慮すると、通常、1重量%以下が好ましい。

また、N<sup>+</sup>-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルの塩基性アミノ酸部分は、特に、オルニチン、リジン、アルギニンがよく、これらは光学活性体またはラセミ体のいずれであってもよい。そのアシル基は、炭素数8〜22の飽和または不飽和の天然または合成脂肪酸残基であり、

なる。

本発明の口腔用組成物は、常法により、所望の成分を混合して粉歯磨、練歯磨、含嗽剤、トローチ剤などとしてすることができ、また、エアゾルとして口腔内に噴霧することもできる。また、歯牙塗布剤として、さらにデンタルフロスやつま楊枝に含浸させて用いることもできる。他の配合成分は、クロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着や、その殺菌作用を阻害しないものであれば、通常この種の組成物に用いられるものいずれでもよいが、発泡剤や可溶化剤を用いる場合はアニオン性のラウリル硫酸塩は好ましくない。ノニオンまたはカチオン性のもの、特に、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、エチレンジアミンテトラポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールなどを用いると、クロルヘキシジン塩の効果がさらに向上することが判明した。また、ノニオンおよびカチオン界面活性剤は発泡力において、アニオン界面活性剤に劣る。従って、アニオン界面活性剤の中でも殺菌作用を阻害しないラ

## 特開平4-36230 (3)

ウロイルサルコシンナトリウム、ラウリルグルタミン酸ナトリウムにより発泡力を高めることも可能である。さらに粘結剤として通常使用されるカルボキシメチルセルロースナトリウムも使用できるが、ノニオン性のヒドロキシエチルセルロース等が好ましい。

## 【実施例】

以下、実験および実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実施例中、「%」はいずれも「重量%」である。

## 実験1

グルコン酸クロルヘキシジンの歯牙表面への吸着実験

歯牙表面のエナメル質の組成は無機質97%、有機質1%、水分2%であり、無機質の主成分はヒドロキシアパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )といわれるリン酸カルシウムである。

そこで、歯牙のエナメル質のモデルとしてヒドロキシアパタイトディスク(Bio-Gel® HTP、

米国バイオ・ラッド・ラボラトリーズ社、13mmφ、250mg、150kg/cm<sup>2</sup>で打錠し、600℃で6時間焼結)を、人の唾液中に37℃、18時間浸漬したものを使用した。唾液中に浸漬することにより、ヒドロキシアパタイト表面に唾液ムコ蛋白質などを吸着させ、唾液にぬれた実際の歯牙エナメル質の状態に近似させた。この唾液処理ヒドロキシアパタイトディスクを試験管に取り、0.05%グルコン酸クロルヘキシジン水溶液1mlを加え、37℃で30分間浸漬した。その後、水6mlで洗浄し、抽出溶媒(0.7Mラウリル硫酸ナトリウム、0.5Mクエン酸水溶液/メタノール=20/80)で抽出し、高速液体クロマトグラフィー用試料とした。また、水洗後のアパタイトディスクを人の唾液2mlに浸漬し、37℃で3時間培養し同様の抽出操作を行った。この方法により、3時間後のアパタイトディスク上のクロルヘキシジンの吸着量を求めた。高速液体クロマトグラフィーは40℃に保温したヌクレオシル<sub>10</sub>C<sub>18</sub>(Nucleosil<sub>10</sub>C<sub>18</sub>、4.6mmφ×250mm)を

分離カラムとし、0.4M過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル=50/50を溶離液として使用した。流速は毎分1mlとし、クロルヘキシジンの検出は259nmの吸光度測定により、またクロルヘキシジンの標準品で作成した検量線を用いて定量を行った。

同様にして、0.05%クロルヘキシジンに、第1表に示す種々の添加剤を各々0.1%添加した混合溶液中に、唾液処理したアパタイトディスクを浸漬した後、クロルヘキシジンの定量を行った。また、クロルヘキシジン塩のアパタイトディスク上への吸着量を高める効果を示した添加剤のうちでN-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩については、その添加量を0.005、0.01、0.05%と変化させ、吸着量に与える影響を検討した。また、同時に人の唾液2ml中に浸漬し、37℃3時間培養し、3時間後のクロルヘキシジン吸着量とした。結果を第1表に示す。

第1表

| 化合物名                                       | クロルヘキシジン含量<br>(μg/ディスク) |      |
|--|-------------------------|------|
|  | 当初                      | 3時間後 |
| 0.05%グルコン酸クロルヘキシジン                         | 72                      | 13   |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンピロリドンカルボン酸塩          | 211                     | 112  |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩   | 222                     | 122  |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩   | 225                     | 122  |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩   | 203                     | 110  |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩   | 69                      | 14   |
| // +0.1% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩   | 73                      | 13   |
| // +0.005% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩 | 96                      | 16   |
| // +0.01% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩  | 147                     | 52   |
| // +0.05% N-コイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩  | 186                     | 83   |

第1表に示すごとく、N-コイル-L-アルギニン塩基性

アミノ酸低級アルキルエステルを配合するとグルコン酸クロルヘキシジンは、当初および3時間後に特異的にヒドロキシアパタイトディスクに吸着

## 特開平4-36230 (4)

し、その濃度はグルコン酸クロルヘキシジンとの重量比において、1/5以上必要である。

## 実験2

クロルヘキシジン塩は酸性物質と塩を作ると不活性化する場合があるので、殺菌活性の保持についても以下のとおり実験した。

N-γ-長鎖アルシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステル塩を添加することにより、グルコン酸クロルヘキシジンのヒドロキシアパタイトディスクへの吸着が増加した試料について、5%シュエーロスBH1培地にこのディスクをつらし、ストレプトコッカス・ミュータンスATCC25175株を白金耳約面し、37℃で18時間培養した。その結果、ヒドロキシアパタイトディスクには、プラークの付着は認められず、ヒドロキシアパタイトディスク上に吸着しているグルコン酸クロルヘキシジンが抗菌活性を保持していることが確認された。

## 実施例1

下記の各成分を常法により脱気、練合、撹拌し、

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| 塩酸クロルヘキシジン                  | 0.01% |
| N-コイル-L-アルギニン<br>メチルエステル塩酸塩 | 0.01% |
| サッカリンナトリウム                  | 0.1%  |
| 香 料                         | 1.0%  |
| 精 製 水                       | 残部    |

## 実施例3

下記の各成分を常法により混合、撹拌し、液状の含嗽剤を製造した。

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| 成 分                                 | 量     |
| エタノール                               | 10.0% |
| グリセリン                               | 10.0% |
| ポリオキシエチレンポリオキシ<br>プロピレングリコール        | 1.5%  |
| サッカリンナトリウム                          | 0.02% |
| グルコン酸クロルヘキシジン                       | 0.05% |
| N-コイル-L-アルギニンエチル<br>エステルピロリドンカルボン酸塩 | 0.1%  |
| 香 料                                 | 0.3%  |
| 精 製 水                               | 残部    |

## 実施例4

練歯磨を製造した。

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 成 分                                   | 量     |
| リン酸水素カルシウム                            | 20.0% |
| ポリオキシエチレン<br>ポリオキシプロピレングリコール          | 30.0% |
| グリセリン                                 | 10.0% |
| グルコン酸クロルヘキシジン                         | 0.1%  |
| N-ラウロイル-L-アルギニンメチル<br>エステルピロリドンカルボン酸塩 | 0.05% |
| サッカリンナトリウム                            | 0.2%  |
| 香 料                                   | 1.0%  |
| 精 製 水                                 | 残部    |

## 実施例2

下記の各成分を常法により脱気、練合、撹拌し、練歯磨を製造した。

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| 成 分                                  | 量     |
| 炭酸カルシウム                              | 35.0% |
| ヒドロキシエチルセルロース                        | 1.5%  |
| エチレンジアミンポリオキシエチレン<br>ポリオキシプロピレングリコール | 5.0%  |
| ソルビトール                               | 30.0% |

6,6-ナイロン製の細デニールフィラメントを複数本撚り合わせた630デニールの糸を下記の混合液に浸漬し、50℃の乾燥管に通してエタノールを蒸発させながらスプールに巻取り、デンタルクロスを製造した。

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| 成 分                                 | 量     |
| グルコン酸クロルヘキシジン                       | 5.0%  |
| N-コイル-L-アルギニンエチル<br>エステルピロリドンカルボン酸塩 | 10.0% |
| エタノール                               | 85.0% |

## [発明の効果]

本発明によれば、クロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着を促進し、歯垢形成防止、虫歯の予防に優れた効果を発揮する口腔用組成物が得られる。

特許出願人 サンスター株式会社

代 理 人 弁 理 士 青 山 琢 ほか1名